

Sistemas biológicos complejos no lineales: Una aproximación desde la neurociencia*

*Non-linear complex biological systems: A
Neuroscience approximation*

Hernán Felipe Guillén-Burgos¹

* Este capítulo se encuentra vinculado al proyecto doctoral en Psicología de la Universidad Simón Bolívar de Barranquilla, Colombia.

1 <https://orcid.org/0000-0002-6961-4022> Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia. hernan.guillen@unisimonbolivar.edu.co

Cuando Erwin Schrödinger en 1944 escribió el libro *¿Qué es la vida?*, las fronteras de la biología se empezaban abrir hacia una mirada molecular de la estructura de los genes (Capra, 1996). Filósofos y científicos avanzaban en la teorización y experimentación del significado de la existencia de los organismos vivos. Sin embargo, la manera en cómo se avanzaba en el conocimiento científico según Thomas Kuhn requería de progresos disruptivos “revolucionarios” que interrumpían los períodos normales con cambios radicales (Capra & Luisi, 2014). Es así como los paradigmas científicos no solo se centraban en los problemas convencionales planteados en la física teórica, y las fuerzas unificadoras del Universo, sino que transitaban hacia lo profundo de los seres vivos y su capacidad de reproducción y transferencia de información biológica de generación en generación desde el mundo animal, vegetal hasta procariota.

Asociado al entendimiento de la bases biológicas de nuestra existencia, encontramos una representación activa de nuestro pensamiento, la cual hemos llamado, *comportamiento*. Esta representación es el resultado de influencias externas de un medio circundante en el cual un organismo vivo, lo requiere para vivir; asociadas a activación de sistemas de “percepción” sensorial que reciben aferencias externas y las transporta a través de señales eléctricas y químicas al interior de nuestras células, para ser integradas, almacenadas, asociadas y procesadas en el cerebro, como órgano integrador de un proceso “input-process-output”. El resultado, más allá de la percepción conductista de la escuela Skinneriana, es el reflejo de las aferencias externas, de los procesos integradores internos y la respuesta modulada a este proceso en nuestro comportamiento. Sin embargo, esta actividad “integradora” y “asociativa” realizada en el cerebro, responde a más de un sencillo proceso lineal de aferencia-integración-eferencia, debido a la complejidad de la red celular que lo conforman: las neuronas y las células de sostén, las células gliales.

Entonces, el pensamiento desde los griegos encontró su silla en el cerebro. Hipócrates, consideró que la inteligencia y el pensamiento se

encontraban alojados en el cerebro. Seguimos considerando y sosteniendo esta idea, sin embargo, hemos encontrado bases biológicas que nos han permitido entender, qué obedece a nuestra herencia genética y que no, qué por el contrario obedece a factores ambientales. La consciencia, el pensamiento, la cognición, como funciones mentales en el ser humano no se escapan de las explicaciones fisicoquímicas y biológicas, así como su correlación filosófica. Tenemos entonces, visiones ecologistas de la vida, como la interacción de un organismo vivo en un sistema ecológico, pero también tenemos aproximaciones complejas más reduccionistas, como el sistema biológico interno y las interacciones entre proteínas, moléculas, átomos, en su mínima expresión. Esta visión microscópica de la vida, tiene su origen en la *materia* y el descubrimiento de su composición estructural mínima, el átomo. Desde Dalton, Avogrado, Thompson, Rutherford hasta los modelos cuánticos, se persiste con la teoría atómica, donde si la vida es materia, entonces la vida misma son átomos. Estos átomos cargados de energía atómica, en sistemas lineales, mantienen un equilibrio, y se comportan en equilibrio termodinámico. Por el contrario, cuando un sistema alberga múltiples soluciones y la suma de sus preceptos no representa una ecuación lineal, nos enfrentamos a sistemas no-lineales. Si pensamos en la naturaleza de las enfermedades, vemos cómo se presentan enfermedades llamadas de “herencia mendelianas” ya que fue Gregor Mendel quien descubrió este patrón heredable en guisantes (New York-Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services, 2009) o en otras palabras, son aquellas que obedecen a un patrón hereditario, cuya disfunción biológica, si o si, se representa en un fenotipo esperable. Sin embargo, estas enfermedades no representan más del 5 % del total de patologías expresadas en los organismos vivos (Chakravarti, 2011). La gran mayoría de las enfermedades obedecen a patrones multifactoriales, poligénicas y con arquitecturas biológicas y fisiológicas complejas. Es decir, podrían estar más cercanas al desorden, que al equilibrio, podrían presentar múltiples comportamientos y no esperar ninguno. Esto ocurre, no solo en las condiciones de no-bienestar como en la *enfermedad*, sino que

también ocurre en los procesos normales de las funciones biológicas que regulan y sostienen la vida. ¿Cómo hilar esta teorización biológica a lo ocurrido en el sistema neuronal? Las neuronas, son células con funciones y estructuras diferenciadas que permiten generar no solo procesos fisiológicos, sino también la representación misma del entorno y procesar esa información para la generación de respuestas fisiológicas y comportamentales. Esto ocurre en el micro-cosmos, gobernado por leyes físico-químicas y biológicas. Las estructuras neuronales, compuestas por un cuerpo o soma, unas dendritas y un axón, de forma general, es la estructura física convencional de la cual esté formada una neurona. La neurona recubierta por su membrana, permite a través de canales iónicos y transportadores, el flujo hacia el interior y exterior de la célula de iones y moléculas cuya estructura representa cargas eléctricas. Esto genera el ya conocido y representado potencial de acción descrito por Hodking y Huxley. Este flujo de energía del interior de la célula hacia fuera y viceversa, conduce a la activación de cascadas intra-celulares que son posibles, gracias al intercambio de energía entre cada punto de intersección. Por supuesto, existe la activación de una maquinaria molecular dispuesta a imprimir esos cambios inicialmente energéticos, dentro de una estructura en forma de hélice que contiene información que sostiene el proceso de la vida y la existencia, el ADN. Este mundo biomolecular, opera en condiciones fuera de estados del equilibrio, donde las fuerzas y el flujo en función del tiempo son determinantes a las funciones no lineales y a una termodinámica del no-equilibrio.

1. LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS COMPLEJOS NO LINEALES EN LA ERA DE LA BIOLOGÍA MODERNA

La era moderna de la biología comienza cuando biólogos y físicos descubren la naturaleza de la vida a través de las interacciones dadas en la doble hélice conocida como ADN (National Research Council, 2010). El reto es aún más interesante, desde la perspectiva de organizar la información biológica y darle un marco estructural donde no solo se

evidencia la adquisición y conversión de la energía metabólica del sistema, sino también el almacenamiento y la transferencia de la información (National Research Council, 2010). Así vemos como la complejidad de los sistemas vivos requieren para su estudio, estrategias epistemológicas, aproximaciones matemáticas y físicas, computacionales, y biológicas, que permitan el avance de su conocimiento desde los principios de la física estática hasta la termodinámica existente.

Estos sistemas biológicos son ampliamente dinámicos y cambiantes. La interacción entre genes–genes, genes–proteínas, proteína–proteína, circuitos–circuitos, genera transferencia de información y de energía, en estructuras que no siempre guardan el equilibrio, y suelen responder a la termodinámica del no equilibrio (Nicholis y Prigogine, 1994; Maldonado, 2014). Estas interacciones con inestabilidades por ruptura simétrica, pueden lograr una autoorganización espacial y funcional por sí mismas (Glansdorff y Prigogine, 1971) que les permitan regularse y administrar las entradas y salidas de su información desde un esquema propio y autogenerador. De esta manera, la biología como disciplina de las ciencias naturales, toma partida ante estos paradigmas.

En biología, la conceptualización de sistemas biológicos proporciona una visión holística al estudio de las moléculas y la célula (Ma'ayan, 2017). Su aproximación puede ser dada desde la *diversidad*, la *simplicidad* o en su defecto la *complejidad* (Breitling, 2010). La complejidad en sistemas biológicos cobra relevancia cuando encontramos que los sistemas vivos interactúan con una amplia variedad de componentes que conducen a comportamientos emergentes que no pueden ser predichos cuando solo se estudian los componentes o los sub-sistemas (Breitling, 2010). Un ejemplo claro es el sistema *neuro-endocrino*. Las hormonas generan su efecto de comunicación –*transferencia de información química*– a través de receptores específicos de células que generalmente se encuentran en otras distancias y/o sistemas diferentes al cerebral, generando un

cambio en la función y el comportamiento (Nussey & Whitehead, 2013). Estos péptidos viajan a través del sistema circulatorio, ejerciendo su función en células distantes en otros sistemas, como el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal encargado de funciones como la regulación del miedo, el estrés, entre otras (LeDoux, 2013). Alteraciones en este sistema se han vinculado con desórdenes como, estrés post-traumático (Guillén-Burgos & Gutierrez, 2018), ansiedad (Faravelli *et al.*, 2012) y depresión (Varghese & Brown, 2001; Keller *et al.*, 2017).

2. EL EMERGENTE CAMPO DE LA NEUROCIENCIA

El cerebro humano está formado por 100 billones de neuronas y aproximadamente 100 trillones de conexiones sinápticas (Herculano-Houzel, 2009). La concepción de cito-arquitectura expresada por vez primera por Santiago Ramón y Cajal (1888), nos ha permitido tener un punto de partida estructural, desde la aproximación macro-conceptual de la estructura del cerebro previa a Ramón y Cajal, a una concepción micro-estructurada de estratos y conexiones. Sir Charles Sherrington en su publicación *The Integrative action of the nervous system*, en 1906, introduce conceptos como sinapsis, arco-reflejo, teoría de la neurona y transmisión sináptica (Pearce, 2004). Posteriormente, en 1952 los avances en electrofisiología en modelos experimentales como el calamar gigante, permitieron a Hodgkin y Huxley (Hodgkin & Huxley, 1952), explicar la propagación electro-química mediada por iones, conocida como potencial de acción neuronal, lo cual fue la base para el entendimiento a micro-escala de cómo las neuronas se comunican unas con otras.

Así, en los últimos 200 años hemos avanzado en la neurociencia desde aspectos localizacionistas conectando función y estructura anatómica como las postulaciones de Joseph Gall (Zola-Morgan, 1995), los descubrimientos de las afasias por Broca y Wernicke (Embick *et al.*, 2000), sin embargo, no fue sino hasta el siglo XX donde la neurociencia encontró

a una escala *compleja* de estudio, su base fundacional y funcional: el entendimiento genético y molecular de su unidad funcional, la *neurona*. La aplicación de técnicas moleculares y celulares para el estudio del sistema nervioso aceleró el entendimiento de mecanismos neurobiológicos como la señalización celular, el desarrollo neuronal, y las funciones de sistemas como el sensorial y motor (Cowan, Harter y Kandel, 2000). John Eccles en 1953 publicó *The Neurophysiological Basis of Mind* el cual dio origen a una discusión entre este y Karl Popper, dando inicio al conocido *dualismo interaccionista* entre mente y cerebro (Eccles, 1953).

En la década del 50, en los Estados Unidos, David McKenzie Rioch, quien se había entrenado como psiquiatra y neuroanatomista encontró en el Walter Reed Army Institute of Research un grupo de investigadores conductistas que incluía al neuro-endocrinólogo John Mason, al psiquiatra David Hamburg, Morton Reiser y los psicólogos Murray Sidman y John Brady. Posteriormente, en el Instituto Tecnológico de Massachussets (MIT, Massachussets Institute of Technology) en 1962 se abre el programa de investigación en neurociencia (NRP, Neuroscience Research Program) por Frank Schmitt a quien muchos le dan el honor de haber acuñado formalmente el término *neurociencia*. Cinco años más adelante, Stephen Kuffler en la Universidad de Harvard inaugura el primer Departamento de Neurobiología en los Estados Unidos dentro de la Escuela de Medicina (Cowan *et al*, 2000). Entre 1950-1960 se avanzó desde el concepto de fisiología neuronal o celular hasta neurociencia sistémica. Importante los trabajos en este sentido de organización funcional dados por Mountcastle, Hubel y Wiesel. Desde la otra orilla, los conductistas Watson y Skinner, argumentaron la investigación sobre el comportamiento observable (Skinner, 1988).

En 1960, desde la visión de la psicología, Ulric Neisser en Cornell, Noam Chomsky en MIT, Herbert Simon en Carnegie Mellon, George Miller y Jerome Brunner en Harvard, fundadores de la psicología cognitiva,

argumentaron que nuestra vida mental es mucho más que las explicaciones conductistas postuladas por Skinner. Así que la manera en como percibimos el mundo –*entorno*– no solo obedece a nuestro aparato biológico inherente sino que la percepción también es así un proceso constructivo dependiente de la estructura mental (Cowan *et al*, 2000). Sin embargo, el interés por los investigadores continuaba claro, ¿qué *subyace de manera biológica a la capacidad de pensar, aprender, memorizar, decidir?*, y como esto se veía afectado en las patologías mentales que evidenciaban una sintomatología fenomenológica que hasta el día de hoy, mantiene su base para el diagnóstico de trastornos psiquiátricos, evidenciado y recolectado en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Desórdenes Mentales 5ta, Edición o DSM-5 (APA, 2013).

Así, disciplinas como la neurología clínica, psiquiatría y psicología necesitaban entender las bases neurobiológicas del sistema complejo mente-cerebro, y los aportes de Wilder Penfield, Brenda Milner, Lukas Teuber, Suzanne Corkin, Norman Geschwind, Antonio Damasio, Larry Squire y Michael Gazzaniga (Gazzaniga e Ivry, 2013), marcaron un nuevo camino en el entendimiento de la neurobiología de la mente, la *neurociencia cognitiva*.

3. DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR A LOS ESTUDIOS POBLACIONALES DE GENOMA COMPLETO

De igual manera, los avances en biología molecular continuaban; se conocía por cristalografía y difracción de rayos X la estructura molecular del ADN, fundamentando posteriormente el concepto de dogma de la biología molecular propuesto por James Watson y Francis Crick (Crick, 1970). Sin embargo, se necesitaba extraer el ADN del núcleo de la célula, estudiar su extensión, amplificarlo y visualizarlo. Se necesitaban métodos de cuantificación del ADN, y es así como en 1983 un Bioquímico llamado Kary Mullis descubre la Reacción de la Cadena de la Polimerasa (RCP o

PCR, *Polymerase Chain Reaction*) (Mullis, 1990) y se marca un hito en la capacidad *in vivo* de visualizar y cuantificar la información de la vida, el ADN.

Pasaron 7 años para que los Estados Unidos a través de dos estrategias, una pública y gubernamental promovida por fondos de financiación del Instituto Nacional de Salud (NIH, National Institute of Health) y liderada por James Watson en un inicio, después por Francis Collins (Collins, Morgan y Patrinos, 2003), y la otra privada y paralela fuera del auxilio gubernamental conducida por la compañía Celera y dirigido el proyecto por Craig Venter un bioquímico y biotecnólogo americano que desafió las capacidades económicas del poderío gubernamental (Venter, 2010). Pasaron desde su anuncio y lanzamiento del Proyecto Genoma Humano, 11 años para que el 15 de febrero de 2001, la revista *Nature* publicara el artículo titulado “Initial sequencing and analysis of the human genome” (International Human Genome Sequencing Consortium, 2001) por el grupo conducido inicialmente por James Watson y después Francis Collins del NIH, y un día después publica Celera Corporation con Craig Venter en la revista *Science* el artículo titulado “The sequence of the human genome” (Venter *et al.*, 2001). La tecnología utilizada hasta ese momento, sumado a los avances computacionales, bioinformáticos y estadísticos, emergieron en una era de *secuenciación* donde los estudios poblacionales cobraron un importante valor (Gallagher y Chen-Plotkin, 2018).

Los investigadores en neurociencias, comenzaron a identificar oportunidades para abordar las condiciones psiquiátricas y los trastornos mentales desde una perspectiva genómica que les permitieran encontrar, genes o modificaciones en ellos, que explicaran los trastornos mentales. Estas herramientas de lectura de secuencias completas del genoma y ubicación génica en estudios poblacionales se conocen como *estudios de asociación del genoma completo* o Genome-Wide Association Studies (GWAS) (Visscher, Brown, McCarthy y Yang, 2012).

4. *PSIQUIATRÍA GENÓMICA EN EL PARADIGMA DE LA COMPLEJIDAD DE LOS TRASTORNOS MENTALES SEVEROS*

Investigadores como Patrick Sullivan en la Universidad de Carolina del Norte y Michael O'Donovan en la Universidad de Cardiff han trabajado en esquizofrenia identificando múltiples marcadores genéticos de riesgo en estudios de GWAS (Sullivan, 2010; O'Donovan, Craddock y Owen, 2009). Así mismo, Steven Faraone de SUNNY State University en New York, Joseph Biederman de la Universidad de Harvard, Maximilian Muenke del NIH, Mauricio Arcos-Burgos de la Universidad de Antioquia, Pedro Puentes, Johan Acosta y Martha Cervantes de la Universidad Simón Bolívar, entre otros, lo han hecho en Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH o ADHD, *Attention-Deficit/Hyperactive Disorder*) (Neale *et al*, 2010; Faraone, 2014; Biederman, Petty, Clarke, Lomedico y Faraone, 2011; Arcos-Burgos *et al*, 2004; Arcos-Burgos *et al*, 2010; Arcos-Burgos *et al*, 2019).

Se ha llegado a conclusiones importantes en el ámbito de la neurociencia de trastornos mentales con los estudios de GWAS (Sullivan, Daly y O'Donovan, 2012). Lo primero, es el concepto de poligenicidad, es decir, múltiples genes para una sola enfermedad (Gandal *et al*, 2018). Lo siguiente, es el concepto de pleiotropía, lo cual significa, el solapamiento de variaciones genéticas conocidas como polimorfismos o SNPs *single nucleotide polymorphisms* entre distintas enfermedades (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2013). En tercer lugar, un concepto estadístico, y es el bajo efecto o poca penetrancia que se logran evidenciar en los estudios de genética poblacional de estas variaciones, confiriendo un riesgo bajo a las patologías estudiadas (Gratten, Wray, Keller y Visscher, 2014). Por último, la definición de variante común para enfermedad común (Stefansson, 2009) y variante rara para enfermedad rara. Es decir, existen variaciones puntuales que son comunes a enfermedades altamente prevalentes y comunes entre las

poblaciones de estudio, sin embargo y de manera más reducida, existen variaciones raras, relacionadas a subtipos infrecuentes de patologías mentales (Gallagher y Chen-Plotkin, 2018). Un ejemplo, son las variaciones encontradas en la Apolipoproteína E4 y E2 que conducen a una rara manifestación temprana de la enfermedad de alzhéimer (Velez *et al*, 2016).

Es así que para avanzar de manera más estandarizada y para darle mayor peso estadístico y epidemiológico a los estudios de genética poblacional, se ha creado el consorcio Psychiatric Genomic Consortium (PGC) con el objetivo fundamental de generar mapas de la arquitectura genética en los trastornos psiquiátricos como lo son el TDAH, la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la depresión, el autismo, el abuso por consumo de sustancia, entre otros (Sullivan, 2010). Los datos obtenidos en estos estudios, de variaciones comunes de efectos discretos o de variaciones raras con efectos fuertes son sustrato para que los neurobiólogos tracen la interacciones de los circuitos complejos y reproduzcan en modelos celulares o experimentales animales, el entendimiento de las bases moleculares, vías de señalización hasta los modelos de expresión comportamental que subyacen en estos trastornos (Sullivan, 2010). Es así como se justifica la investigación básica o fundamental en neurociencia, como una alternativa analítica-experimental al entendimiento de los procesos cognitivos y su alteración en la patología mental.

Hasta aquí, conocemos una neurociencia experimental de estilo reduccionista molecular y celular, que estudia la estructura y función de la unidad principal que es la neurona. Las investigaciones en trastornos neuro-psiquiátricos evidencian al cerebro como un sistema biológico complejo no predecible en la micro-escala molecular y genómica. Por otro lado, la postura sistémica del estudio de la neurociencia, se ha profundizado gracias a los avances computacionales y la teorización matemática de una neurociencia algorítmica y computacional (Mattei,

2014). Esto se ha logrado por los aportes en modelamiento de redes que se hizo anteriormente para algoritmos computacionales y simulación (Waldrop, 1992; Lewin, 1992, Kaufmann, 1992; Gell-Mann, 1995). Estas bases fundacionales, han permitido a disciplinas como la bioinformática y la simulación molecular, priorizar sobre aspectos *complejos* de interacciones, redes y circuitos.

5. CONCLUSIONES

El cerebro se encuentra estructural y funcionalmente inmerso en sistemas complejos que suelen responder a procesos no lineales ni determinísticos. Las arquitecturas biológicas complejas que se ven representadas en los procesos cognitivos y en las patologías mentales, pueden obedecer a procesos biológicos no lineales y de no equilibrio. Los cambios estructurales y funcionales en el genoma, están asociados a factores como el pH, la temperatura, fuerzas y otras variables importantes en la estabilidad de los procesos biológicos. Estos determinantes, permiten que la maquinaria intracelular, busque una armonía y/o dinámica de consumo energético necesario para continuar su proceso biológico. Alteraciones en estos determinantes pueden contribuir a la persistencia o aparición de novo de variaciones en el genoma, entendidas en su interacción molecular a través de procesos no lineales. La aproximación analítico-experimental a partir de la teorización biológica podría dar mayor soporte a lo evidenciado en los procesos neuronales relacionados con la cognición y con patologías mentales. La neurociencia analítica junto con la experimentación podría avanzar en el planteamiento de metodologías científicas que mejoren el entendimiento de lo que ocurre al interior y exterior del micro-cosmos neuronal.

REFERENCIAS

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.

- Arcos-Burgos, M., Castellanos, F. X., Pineda, D., Lopera, F., Palacio, J. D., Palacio, L. G., ... & Muenke, M. (2004). Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: linkage to loci at 4q13. 2, 5q33.3, 11q22, and 17p11. *The American Journal of Human Genetics*, 75(6), 998–1014.
- Arcos-Burgos, Á., Jain, M., Acosta, M. T., Shively, S., Stanescu, H., Wallis, D., ... & Berg, K. (2010). A common variant of the latrophilin 3 gene, LPHN3, confers susceptibility to ADHD and predicts effectiveness of stimulant medication. *Molecular psychiatry*, 15(11), 1053.
- Arcos-Burgos, M., Velez, J. I., Martínez, A. F., Ribases, M., Ramos-Quiroga, J. A., Sánchez-Mora, C., ... & Casas, M. (2019). ADGRL3 (LPHN3) variants predict substance use disorder. *Translational psychiatry*, 9(1), 42.
- Biederman, J., Petty, C. R., Clarke, A., Lomedico, A., & Faraone, S. V. (2011). Predictors of persistent ADHD: an 11-year follow-up study. *Journal of psychiatric research*, 45(2), 150–155.
- Breitling, R. (2010). What is systems biology? *Frontiers in physiology*, 1, 159.
- Cajal, S. R. (1888). *Estructura de los centros nerviosos de las aves*.
- Capra, F., & Luisi, P. L. (2014). *The systems view of life: A unifying vision*. Cambridge University Press.
- Chakravarti, A. (2011). Genomic contributions to Mendelian disease. *Genome research*, 21(5), 643–644.
- Collins, F. S., Morgan, M., & Patrinos, A. (2003). The Human Genome Project: lessons from large-scale biology. *Science*, 300(5617), 286–290.
- Cowan, W. M., Harter, D. H., & Kandel, E. R. (2000). The emergence of modern neuroscience: some implications for neurology and psychiatry. *Annual review of neuroscience*, 23(1), 343–391.
- Crick, F. (1970). Central dogma of molecular biology. *Nature*, 227(5258), 561.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2013). Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *The Lancet*, 381(9875), 1371–1379.
- Eccles, J. C. (1953). *The neurophysiological basis of mind: the principles of neurophysiology*.
- Embick, D., Marantz, A., Miyashita, Y., O'Neil, W., & Sakai, K. L. (2000). A syntactic specialization for Broca's area. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(11), 6150–6154.
- Faraone, S. V. (2014). Advances in the genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*, 76(8), 599–600.

- Faravelli, C., Sauro, C. L., Godini, L., Lelli, L., Benni, L., Pietrini, F., ... & Ricca, V. (2012). Childhood stressful events, HPA axis and anxiety disorders. *World journal of psychiatry*, 2(1), 13.
- Gallagher, M. D., & Chen-Plotkin, A. S. (2018). The post-GWAS era: from association to function. *The American Journal of Human Genetics*, 102(5), 717-730.
- Gandal, M. J., Haney, J. R., Parikshak, N. N., Leppa, V., Ramaswami, G., Hartl, C., ... & Liu, C. (2018). Shared molecular neuropathology across major psychiatric disorders parallels polygenic overlap. *Science*, 359(6376), 693-697.
- Gazzaniga, M., & Ivry, R. B. (2013). *Cognitive Neuroscience: The Biology of the Mind: Fourth International Student Edition*. WW Norton.
- Gell-Mann, M. (1995). *The Quark and the Jaguar: Adventures in the Simple and the Complex*. MacMillan.
- Glansdorff, P., & Prigogine, I. (1971). *Thermodynamic theory of structure, stability and fluctuations* (Vol. 306). New York: Wiley-Interscience.
- Gratten, J., Wray, N. R., Keller, M. C., & Visscher, P. M. (2014). Large-scale genomics unveils the genetic architecture of psychiatric disorders. *Nature neuroscience*, 17(6), 782.
- Guillén-Burgos, H. F., & Gutiérrez-Ruiz, K. (2018). Genetic advances in post-traumatic stress disorder. *Revista colombiana de psiquiatría*, 47(2), 108-118.
- Herculano-Houzel, S. (2009). The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. *Frontiers in human neuroscience*, 3, 31.
- Hodgkin, A. L., & Huxley, A. F. (1952). Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*. *The Journal of physiology*, 116(4), 449-472.
- International Human Genome Sequencing Consortium. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409(6822), 860.
- Kauffman, S. A. (1992). Origins of order in evolution: self-organization and selection. In *Understanding Origins* (pp. 153-181). Springer, Dordrecht.
- Keller, J., Gomez, R., Williams, G., Lembke, A., Lazzeroni, L., Murphy Jr, G. M., & Schatzberg, A. F. (2017). HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Molecular psychiatry*, 22(4), 527.
- LeDoux, J. (2003). The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cellular and molecular neurobiology*, 23(4-5), 727-738.
- Lewin, R. (1992). Complexity: Life on the Edge of Chaos Life on the Edge of Chaos.

- Ma'ayan, A. (2017). Complex systems biology. *Journal of the Royal Society Interface*, 14(134), 20170391.
- Maldonado, C. E. (2014). ¿Qué es un sistema complejo? *Revista colombiana de filosofía de la ciencia*, 14(29).
- Mattei, T. A. (2014). Unveiling complexity: non-linear and fractal analysis in neuroscience and cognitive psychology. *Frontiers in computational neuroscience*, 8, 17.
- Mullis, K. B. (1990). The unusual origin of the polymerase chain reaction. *Scientific American*, 262(4), 56-65.
- National Research Council. (2010). *Research at the intersection of the physical and life sciences*. National Academies Press.
- Neale, B. M., Medland, S. E., Ripke, S., Asherson, P., Franke, B., Lesch, K. P., ... & Daly, M. (2010). Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(9), 884-897.
- NewYork-Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services. (2009). *Understanding genetics: a New York, mid-Atlantic guide for patients and health professionals*. Lulu.com.
- Nicholis, G. & Prigogine, I. (1994). La estructura de lo complejo. En el camino hacia una nueva comprensión de las ciencias. Madrid: Alianza.
- Nussey, S. S., & Whitehead, S. A. (2013). *Endocrinology: an integrated approach*. CRC Press.
- O'Donovan, M. C., Craddock, N. J., & Owen, M. J. (2009). Genetics of psychosis; insights from views across the genome. *Human genetics*, 126(1), 3-12.
- Pearce, J. M. S. (2004). Sir charles scott sherrington (1857-1952) and the synapse. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(4), 544-544.
- Skinner, B. F. (1988). *The selection of behavior: The operant behaviorism of BF Skinner: Comments and consequences*. CUP Archive.
- Stefansson, H., Ophoff, R. A., Steinberg, S., Andreassen, O. A., Cichon, S., Rujescu, D., ... & Sigurdsson, E. (2009). Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*, 460(7256), 744.
- Sullivan, P. F. (2010). The psychiatric GWAS consortium: big science comes to psychiatry. *Neuron*, 68(2), 182-186.
- Sullivan, P. F., Daly, M. J., & O'donovan, M. (2012). Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nature Reviews Genetics*, 13(8), 537.

- Varghese, F. P., & Brown, E. S. (2001). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in major depressive disorder: a brief primer for primary care physicians. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 3(4), 151.
- Velez, J. I., Lopera, F., Sepulveda-Falla, D., Patel, H. R., Johar, A. S., Chuah, A., ... & Peng, K. (2016). APOE* E2 allele delays age of onset in PSEN1 E280A Alzheimer's disease. *Molecular psychiatry*, 21(7), 916.
- Venter, J. C. (2010). Múltiple personal genomes await. *Nature*, 464(7289), 676.
- Venter, J. C., Adams, M. D., Myers, E. W., Li, P. W., Mural, R. J., Sutton, G. G., ... & Gocayne, J. D. (2001). The sequence of the human genome. *Science*, 291(5507), 1304-1351.
- Visscher, P. M., Brown, M. A., McCarthy, M. I., & Yang, J. (2012). Five years of GWAS discovery. *The American Journal of Human Genetics*, 90(1), 7-24.
- Waldrop, M. M. (1993). *Complexity: The emerging science at the edge of order and chaos*. Simon and Schuster.
- Zola-Morgan, S. (1995). Localization of brain function: The legacy of Franz Joseph Gall (1758-1828). *Annual review of neuroscience*, 18(1), 359-383.

Cómo citar este capítulo: Guillén Burgos, H. F. (2021). Sistemas biológicos complejos no lineales: Una aproximación desde la Neurociencia. En Reyes-Ruiz, L., Carmona Alvarado, F., & Sánchez Villegas, M. (Eds.), *Aproximaciones epistemológicas y teóricas de las acciones investigativas en el doctorado en Psicología* (pp.287-302). Barranquilla, Colombia: Ediciones Universidad Simón Bolívar.